

Особенности получения опухолеспецифичных белковых векторов на основе БТШ70 для создания пептидно-нуклеотидных комплексов с регуляторными свойствами

Абрамов А.А.,¹ Шустова О.А.,² Клинкова А.В.²

¹ *МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва*

² *Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН), г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10*

Нуклеотиды с регуляторными свойствами являются одним из перспективных инструментов, используемых в настоящее время для создания противоопухолевых препаратов. Действие одного из видов нуклеотидов – миРНК, основано на феномене РНК-интерференции, заключающийся в способности двухцепочечных молекул миРНК прицельно блокировать синтез определенных белков. Несмотря на то, что миРНК считается перспективным подходом к разработке новых лекарственных препаратов, доставка терапевтических миРНК в клетки-мишени является сложной задачей. РНК быстро элиминируются, и для обеспечения эффективности необходимо создание нетоксичных частиц-носителей, способных доставить миРНК в клетки-мишени, не вызывая при этом развития иммунного ответа. Одной из транспортных систем, которая может быть использована для доставки миРНК, является белок теплового шока 70 кДа (БТШ70). Это связано с особенностями структуры БТШ70, обеспечивающей данным протеинам способность образовывать прочные комплексы с белками, пептидами и другими молекулами, а также проникать через клеточные мембраны. Существенно, что транспортные свойства БТШ70 реализуются как в случае комплексов, так и конъюгатов этих белков с различными типами молекул. Очень важным для рассматриваемой проблемы является также высокий уровень консервативности БТШ70, что обуславливает практически полное отсутствие иммуногенности у этой молекулы. В наших исследованиях было показано, что существенное количество БТШ70, достаточное для получения и последующего тестирования конъюгированного препарата, может быть выделено, если при культивировании клеток различных тканей обеспечивается их продолжительная жизнеспособность и проводится гормональное стимулирование синтеза БТШ70. Для выделения белка мы используем модифицированный метод аффинной хроматографии БТШ70 с помощью АТФ-агарозы. Следующим шагом является моделирование различных вариантов конструирования пептидно-нуклеотидных комплексов с белковой частью, состоящей из БТШ70. Созданные компьютерные модели позволяют сделать предположение о прочности и конформационной подвижности некоторых вариантов связей БТШ70-миРНК в составе пептидно-нуклеотидных наноккомплексов, способствующей проникновению этих комплексов в клетки-мишени. Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать предположение о возможной перспективности использования БТШ70 как белкового вектора для доставки миРНК молекул в составе пептидно-нуклеотидных комплексов, наряду с другими имеющимися сегодня системами доставки миРНК.